**Diplomado Virtual Investigación Clínica**

**Módulo 5: Aspectos éticos en investigación biomédica.**

**Tutor: Boris Pinto.** Médico Cirujano, especialista, magister, PhD en Bioética. Profesor investigador Departamento de Bioética Universidad El Bosque. Profesor Principal Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud Universidad del Rosario. Profesor invitado Maestría en Derecho Médico Universidad Externado de Colombia. Asesor en Bioética ONG Paliativos sin Fronteras, País Vasco España.

1. **Objetivos del módulo:**

* Identificar el contexto histórico y el marco de principios en ética de investigación.
* Describir los requisitos éticos relevantes para el diseño de proyectos de investigación biomédica y para su evaluación en comités de ética en investigación.
* Identificar el marco normativo nacional e internacional para el diseño y evaluación de proyectos de investigación biomédica.

1. **Introducción**

La investigación biomédica de calidad demanda la articulación de rigurosos criterios técnicos que aseguren la validez científica de los estudios, al tiempo que salvaguarden la protección de los derechos de los participantes y de las comunidades en quienes se realizan. Este módulo pretende identificar y describir el marco de principios éticos relevantes, los requisitos éticos y el marco normativo en investigación, tanto a nivel nacional como internacional, con el propósito de contribuir con la calidad ética y científica de la investigación biomédica en seres humanos.

1. **Contexto histórico y marco de principios.**

La historia de la ética en investigación corre paralela a la historia de los Derechos Humanos. En 1947, tras el fin de la Segunda Guerra Mundial, durante los juicios de Núremberg, se promulga “El Código de Núremberg”, un decálogo de consideraciones éticas a tener en cuenta en la conducción de ensayos clínicos con la participación de seres humanos. Este es el primer documento que exige la solicitud de un consentimiento informado a las personas que participen en ensayos experimentales. El Código de Nuremberg se promulga ante los experimentos llevados a cabo en los campos de concentración durante la Segunda Guerra Mundial, en los cuales se vulneraron derechos fundamentales de poblaciones judías, eslavas, húngaras, homosexuales y personas con discapacidad que fueron, o bien exterminadas, o bien utilizadas como sujetos de experimentación sin contar con su consentimiento. No obstante, el Código de Núremberg no es el primer documento que contempla aspectos éticos en investigación. Desde inicios del siglo XX se había promulgado el Código Ético de Berlín (Normas Prusianas). Paradójicamente, es precisamente en Alemania donde se violentan estos compromisos éticos. En 1948 de promulga la Declaración Universal de los Derechos Humanos.

La historia de los abusos en investigación es, no obstante, mucho más larga. Dentro de los estudios controversiales desde el punto de vista ético, tenemos, entre otros, los siguientes:

* Los estudios para el desarrollo de la vacuna contra la fiebre amarilla.
* El estudio aleatorizado sobre la eficacia de la estreptomicina en el tratamiento de la tuberculosis.
* El estudio sobre el desarrollo de la vacuna contra la poliomielitis.
* Los experimentos del Escuadrón 731 del Ejército Imperial Japonés.
* El experimento Tuskegee.
* El experimento Willowbrook (estudio conducido por el pediatra Saul Krugman que buscaba establecer el curso clínico de la hepatitis A. El consentimiento informado era un requisito para la admisión a la institución de Willowbrook, la cual contaba con cupos limitados).
* El estudio en el Hospital Judío de enfermedades crónicas en Brooklyn (en el cual el investigador Chester Southam inoculó células cancerígenas – células HELA- en pacientes adultos mayores con enfermedades neurodegenerativas y demencia).
* El experimento “monstruo” de Wendell Johnson (estudio sobre los efectos de los patrones de educación en variables como la tartamudez).
* Los estudios de Timothy Leary sobre del uso del ácido lisérgico en California.
* El estudio de Stanley Milgram.
* El estudio de Zimbardo (Universidad de Stanford).
* Los estudios en el asilo mental de Crownsville, con la utilización de personas afroamericanas con trastornos mentales.
* El estudio para el desarrollo del medicamento Trovan en Nigeria (iniciativa del laboratorio Pfizer).

En América Latina también se han presentado problemas relativos al respeto de los derechos de sujetos de investigación y de comunidades. Como ejemplos de estudios con problemas éticos en su implementación, en nuestra región, tenemos el estudio Compas y el Proyecto Venezuela para el avance en la investigación de la Enfermedad de Huntington.

Uno de los estudios más controversiales en la historia de la ética de investigación, es el experimento Tuskegee. Se trató de un estudio observacional prospectivo que buscaba responder una pregunta de investigación: ¿cuál es el curso de la sífilis sin tratamiento en una cohorte de pacientes afroamericanos? Para tal efecto se observaron 412 hombres con sífilis en estadios iniciales. En la década de los cuarenta se comprueba que la penicilina benzatínica es útil para el tratamiento. Los directores del estudio, ante la posibilidad de que el estudio tuviera que ser terminado prematuramente, deciden negar sistemáticamente el acceso de los pacientes a la penicilina. Este estudio dura 40 años, finalizando en 1972 en medio de un debate nacional por la utilización de población afroamericana y la financiación parcial con fondos federales.

Tras este escándalo, la Comisión Nacional para la Protección de Sujetos Humanos en Investigación Biomédica y del Comportamiento, promulga en 1978 el Informe Belmont, el cual propone la incorporación de tres principios éticos fundamentales:

* Respeto por las personas (que posteriormente se estructurará como principio de autonomía)
* Principio de Beneficencia (que posteriormente se diferenciará del principio de no maleficencia.)
* Justicia (que se estructurará como justicia distributiva: selección equitativa de los voluntarios participantes en el ensayo; acceso equitativo a los beneficios identificados en la investigación; distribución equivalente de riesgos y beneficios; eficiencia en la utilización de recursos escasos en relación con la equidad).

El primero (respeto por las personas) promueve el respeto por la elección libre y autónoma de los voluntarios sobre su participación en una investigación y, en caso que estos no puedan tomar sus propias decisiones, garantizar los mecanismos para asegurar su protección y representación. La materialización de este principio se refleja en el proceso de consentimiento informado, el cual deberá ser otorgado por parte de los participantes del estudio o de sus representantes legales y enmarcarse en la más absoluta confidencialidad. Los principios de beneficencia/no maleficencia, expresan la relación favorable entre riesgos y beneficios potenciales. El tercero (principio de justicia) se fundamenta sobre la premisa de una distribución equitativa de las cargas y beneficios de la investigación donde el investigador no podrá incluir población vulnerable ni tampoco excluir voluntarios elegibles que pueden beneficiarse de su participación. Sin embargo, a pesar de la aplicación de estos principios se debe reconocer que el Informe Belmont resulta, al día de hoy, insuficiente para proporcionar una amplia cobertura de cuidados y protección a los voluntarios de investigación, requiriendo así un ajuste que incluya consensos más específicos y profundos que abarquen la complejidad de la investigación biomédica actual y sus conflictos de intereses.

Posteriormente, estos tres principios serán revisados por los autores Tom Beauchamp y James Childress en la Universidad de Georgetown, configurando los principios de la ética biomédica de tradición anglosajona. Estos principios se pueden entender como núcleos donde confluyen múltiples valores (1):

Así, los principios de la ética biomédica nacen en el contexto de la investigación con seres humanos, siendo difundidos progresivamente a la práctica clínica, a la salud pública y al bioderecho. En un primer momento, el principio más difundido es el principio de autonomía, el cual se verifica tras el adecuado proceso de consentimiento informado. No obstante, esta no es la única teoría basada en principios. El bioderecho europeo, por ejemplo, promueve otro grupo de principios: autonomía, dignidad, vulnerabilidad e integridad, al tiempo que la Declaración de Bioética y Derechos Humanos (2005) promueve 15 principios articulados en torno al principio de dignidad humana. Estos enfoques proponen un enfoque preferencial hacia la protección de individuos y comunidades en condición de vulnerabilidad, como un pre-requisito para la realización efectiva de la autonomía individual.

1. **Marco normativo sobre ética en investigación.**

En cuanto al marco regulatorio, existen diversos documentos sobre aspectos éticos en investigación biomédica. A nivel internacional, se pueden tomar en consideración:

* Declaración de Helsinki (2013). Iniciativa de la Asociación Médica Mundial, como como “una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables” (2).
* Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (2002)
* Convenio de Oviedo (1997)
* Protocolo Adicional (2005)
* Guías de ética en investigación OPS.

A nivel nacional, las normas fundamentales son:

* Resolución 008430 de 1993 (Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud).
* Resolución 2378 de 2008 (Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos).
* Ley 23 de 1981 – Decreto 3380 de 1981 (Ley de ética médica en Colombia y su decreto reglamentario).

Los elementos fundamentales de las normas mencionadas se pueden comprender mejor a partir de los requisitos éticos propuestos por Ezekiel Emanuel, los cuáles se describirán a continuación.

1. **Requisitos éticos en investigación.**

Para Ezekiel Emanuel (3), la historia de la ética en investigación ha pasado por 4 etapas:

* *Paternalismo de los investigadores:* en este primer momento los individuos y las comunidades no tienen ninguna participación en la realización de los estudios. Se prefiere la utilización de poblaciones vulnerables, quienes desconocen sus derechos o están en incapacidad de reivindicarlos. No existen marcos regulatorios robustos ni sistemas de verificación de las medidas para minimizar el riesgo para los participantes o para garantizar el respeto por sus derechos fundamentales. Existe una confianza desproporcionada en la ética profesional de los investigadores y en la necesidad de la experimentación para el avance de la investigación como motor del progreso económico y social. Esta fue la tendencia hasta la primera mitad de la década de los años setenta.
* *Proteccionismo regulatorio:* se promulgan normas, declaraciones, leyes, que buscan establecer los criterios ético-legales de protección a los participantes en proyectos de investigación. Se crean instituciones (Comités de Ética en Investigación) con la competencia para hacer efectiva esta revisión de estudios y la supervisión de los mismos. A esta etapa pertenecen las iniciativas que llevaron a la promulgación del Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki y el Reporte Belmont.
* *Acceso a los beneficios de la investigación biomédica:* a partir de los estudios para determinar la eficacia de la Zidovudina en la prevención de la transmisión perinatal de VIH, y de la pugna de Suráfrica por lograr un mayor acceso para las poblaciones con infección por VIH a los medicamentos antiretrovirales, se ingresa en una nueva etapa de la investigación biomédica, en la que el énfasis puesto en el consentimiento informado es insuficiente en el contexto de la investigación trasnacional, y donde se pondera el deber moral de patrocinadores e investigadores en garantizar acceso a tratamientos benéficos identificados en la investigación biomédica. A este momento pertenece también la experiencia en el desarrollo del Trastuzumab para algunas mujeres con cáncer de seno en la década de los ochenta.
* *Investigación participativa basada en la comunidad:* es el énfasis propuesto en los últimos años en la investigación biomédica y es el foco a donde debe apuntar la investigación, particularmente en nuestros países en vías de desarrollo. Las comunidades no quieren ser consideradas exclusivamente como sujetos de experimentación, sino contribuir de forma activa en la planeación, implementación y supervisión de los proyectos de investigación. Este modelo demanda una relación más horizontal entre investigadores y comunidades. En este modelo se pueden enmarcar ensayos clínicos de terapia génica (como el trabajo para enfermedad de Tay Sachs), estudios en pacientes con déficit de alfa 1 antitripsina, el estudio para el desarrollo del Trastuzumab (y la decidida colaboración de la Coalición Americana de mujeres con cáncer de seno en su desarrollo), estudios en el contexto de la epidemia por virus Ébola en 2014, y el estudio de la Universidad de Antioquia con la comunidad indígena Tule (Kuna) en el Urabá antioqueño.

Emanuel (4) ha propuesto algunos ejes que deben orientar la revisión ética de los proyectos de investigación, tanto por parte de los investigadores, hasta los comités institucionales de ética en investigación y los comités consultivos.

1. Valor social de la investigación

Puntos a tener en cuenta:

* ¿La pregunta de investigación ha sido respondida anteriormente?
* Ensayos confirmatorios.
* Meta-análisis acumulativos.
* Pertinencia, impacto de la investigación de acuerdo a las necesidades de las comunidades en quienes se realiza la investigación o quienes pueden verse beneficiadas.
* Asegurar que los datos son válidos y robustos (para justificar la necesidad de nuevas investigaciones).
* Diseminación de conocimiento.

1. Validez científica

Puntos a tener en cuenta:

* ¿Cuál es la ventaja comparativa entre un ensayo aleatorizado controlado comparado con otros diseños alternativos?
* ¿Cuáles problemas comprometen la validez de los ensayos clínicos controlados en la práctica (por ejemplo: infraestructura)?
* Poder estadístico de los ensayos clínicos.
* Sesgos de publicación.
* Preocupaciones acerca de la generalización de los resultados.
* Asegurar que los ensayos clínicos cumplen los objetivos y su realización es factible.

1. Selección equitativa de los participantes

Puntos a tener en cuenta:

* Transparencia en los criterios de selección.
* Aplicación estricta de criterios de selección.
* Seleccionar la población de estudio que permita asegurar la validez científica.
* Distribución equitativa de riesgos y beneficios.
* No participación de poblaciones vulnerables (al menos que esté justificada su participación informada).
* Procedimientos de captación de participantes.

1. Relación favorable entre riesgos y beneficios.

Puntos a tener en cuenta:

* ¿Los tratamientos en estudio satisfacen el requerimiento de indiferencia?
* Pérdida de la utilidad esperada para algunos voluntarios de investigación
* ¿Hay un beneficio para los voluntarios derivado de su participación en el ensayo?
* ¿Cuándo debe ser detenido un estudio?
* ¿Cuál debe ser el tratamiento de control cuando no hay estándar de cuidado?
* Minimización de riesgos.

1. Consentimiento Informado.

Puntos a tener en cuenta:

* Características del consentimiento informado en ensayos clínicos controlados.
* Ensayos de riesgo mínimo o menor al mínimo.
* Excepciones en investigación en emergencias.
* Evaluación de capacidad para la toma de decisiones.
* Información suficiente y voluntariedad.
* Proceso de consentimiento informado en el caso de menores de edad o personas en incapacidad de otorgarlo.

1. Revisión independiente del proyecto de investigación.

Puntos a tener en cuenta:

* Asegurar la rendición pública de cuentas a través de la revisión de un comité de ética independiente.
* La revisión transparente del proyecto de investigación por parte de comités internacionales o de organizaciones no gubernamentales (cuando esta condición aplica).
* Revisión y declaración de conflictos de intereses financieros.

1. Respeto por los derechos de las personas y participantes.

Puntos a tener en cuenta:

* ¿Es aceptable la retención de información para los participantes?
* Asignación a los brazos del estudio (asignación aleatoria de intervenciones-enmascaramiento).
* Responsabilidad por eventos adversos (seguro, póliza de responsabilidad por eventos adversos durante el curso de un proyecto de investigación).
* Estrategias para supervisar la seguridad de los participantes –monitoreo de seguridad.
* Resultados provisionales en términos de justificación de la continuidad del estudio y seguridad para los participantes.
* Estrategias para garantizar la confidencialidad y la privacidad.
* Estrategias para garantizar la asequibilidad a los beneficios identificados en los proyectos de investigación.

1. Investigación participativa basada en la comunidad.

Puntos a tener en cuenta:

* Participación de las comunidades locales y de los stakeholders en la planeación, conducción y supervisión de los ensayos.
* Asegurar beneficios justos a partir de la conducción de los ensayos (contribución al fortalecimiento de los sistemas de salud, disponibilidad de tratamientos probados o vacunas).
* Difusión de resultados.

En el contexto de nuestros países en vías de desarrollo, el primer punto enunciado (valor social de la investigación) es un requerimiento de máxima importancia. Buena parte de los esfuerzos en investigación trasnacional se concentran en condiciones que no representan prioridades para la salud pública y las condiciones de vida en nuestros países. Esto es lo que algunos autores desde los años noventa han denominado “la brecha 10/90”: una estadística en la que, mientras el 90% de los fondos de investigación a nivel global se dirigen a necesidades de salud de las poblaciones en países industrializados (lo que representa aproximadamente un 10% de la carga global de mortalidad prematura), aproxima­damente el 90% de la carga global de mortalidad prematura puede ser atribuida a enfermedades que afectan principalmente poblaciones de los países en vías de desarrollo (malaria, tuberculo­sis, VIH, enfermedades tropicales), que solamen­te cuentan con el 10% del presupuesto global al año (entre 50 y 60 billones de dólares) (5).

Por esta razón, hay tres elementos que son de capital importancia para la investigación en nuestros países: priorización de las líneas de investigación, construcción de capacidad local en investigación y, como se ha anotado, la superación de un modelo de investigación extractiva hacia un modelo de investigación basado en la comunidad (6).

Uno de los denominadores comunes en la historia de los abusos en investigación, ha sido la participación de individuos y comunidades en condición de vulnerabilidad. La vulnerabilidad (7) exhibe diversas formas:

|  |
| --- |
| * Vulnerabilidad cognitiva o de la comunicación. * Vulnerabilidad situacional. * Vulnerabilidad institucional. * Vulnerabilidad por subordinación. * Vulnerabilidad médica. * Vulnerabilidad económica. * Vulnerabilidad social. |

En cuanto a la participación de poblaciones en condiciones de vulnerabilidad, cabe recordar que solo se justifica la participación de poblaciones en condiciones de indefensión o con limitaciones para hacer efectivos sus derechos, si se cumplen seis criterios básicos de forma simultánea:

* La pregunta de investigación solo puede ser resuelta si la investigación se realiza en esa población.
* La pregunta de investigación busca mejorar el avance del conocimiento para una condición de importancia (bien por criterios de prevalencia, beneficio terapéutico, o calidad de vida para tal población).
* La relación riesgo-beneficio del protocolo de investigación es claramente favorable para la población de estudio.
* Se han tomado en consideración las medidas necesarias para minimizar los posibles riesgos evitables y asegurar los derechos fundamentales de estas poblaciones.
* Los individuos participantes cuentan con un proceso de consentimiento que garantiza la salvaguarda de sus derechos.
* Se garantizan los mecanismos mediante los cuales los beneficios identificados por la investigación serán asequibles para los individuos y las comunidades participantes.

Se debe evitar la coerción e inducción indebida (por ejemplo, mediante incentivos económicos desproporcionados por su participación a individuos en condición de vulnerabilidad socioeconómica o por subordinación), consentimiento apropiadamente informado al paciente, proporcionalidad entre riesgo y beneficio, minimización del riesgo, justificación para la utilización control con uso de placebo y la competencia científica y clínica de los investigadores. Todos y cada uno de estos elementos deberán ser garantizados dentro de un marco ético para realización de ensayos clínicos.

No obstante, se han realizado estudios empíricos con el propósito de evaluar variables como la comprensión que tienen los voluntarios de investigación del consentimiento informado, el conocimiento del tratamiento que van a recibir, la comprensión de criterios como aleatorización (entre otros), con la evidencia de un conocimiento muy pobre de estos conceptos. La mayoría de los pacientes desconocen por completo el tipo de riesgos y beneficios a los que han sido sometidos, así como es evidente que muchas investigaciones han demostrado ser innecesarias e injustificadas en su realización.

Algunas consideraciones adicionales sobre consentimiento y asentimiento informado

El artículo 15 de la Resolución 008430 de 1993 y la pauta número 5 de las Guías CIOMS describen la información fundamental que debe contener un formulario de Consentimiento informado (CI), recordando que el CI no es solo un documento de trámite; es un proceso gradual de intercambio de información, cuyo objetivo en el contexto de la investigación es promover la participación informada de los voluntarios de investigación.

Dentro de la información básica que debe contener el CI está:

* La identidad y filiación del o los investigadores.
* El propósito de la investigación.
* El tiempo que durará la participación y el derecho a retirarse en cualquier momento y por cualquier razón.
* Los posibles beneficios para el individuo y la sociedad.
* Los posibles daños, riesgos y malestares.
* El compromiso de mantener la confidencialidad estricta de los resultados y la manera de obtener una copia de los mismos.
* En los casos de estudios de farmacogenética o que requieren la utilización de especímenes biológicos, cuáles serán los mecanismos para asegurar la confidencialidad de datos personales y sensibles (codificación de muestras, anonimización, guardián de claves, etc.), según el sistema integral de protección de datos (Ley 1581 de 2012).
* La forma de ponerse en contacto con el investigador.
* Un lugar específico en el documento para la firma, indicando que la persona está de acuerdo en participar y que entiende el propósito de la investigación (cuando se trate de personas en incapacidad de otorgar el consentimiento, se debe contar con un CI por representación y asentimiento informado en el caso de menores de 14 años de edad).
* La persona o institución que patrocina el estudio.
* La selección de sujetos y su número.
* Los procedimientos que van a llevarse a cabo.
* Las estrategias dispuestas para la minimización de riesgos durante la participación en el estudio.
* La aclaración de que se trata de un ensayo clínico o una investigación y no de una propuesta terapéutica.
* Las estrategias dispuestas para garantizar el acceso de los participantes a los datos finales de la investigación.
* Las estrategias dispuestas para garantizar el acceso de los participantes a los beneficios terapéuticos, diagnósticos o preventivos identificados en la investigación.
* La forma en la que serán atendidos y cubiertos los eventos adversos relacionados con la participación en el estudio.
* El tipio de compensación por la participación en el estudio (cuando esto aplique).

Es importante recordar que el CI no es solo un documento de trámite; constituye un proceso gradual de intercambio de información cuyo objetivo, en el contexto de la investigación, es promover la participación informada de los voluntarios, quienes deben comprender las particularidades de un protocolo experimental, la diferencia entre un ensayo clínico y una terapia comprobada, así como sus derechos y deberes en el curso de la investigación. Por esta razón, más que un acto jurídico precedido de requisitos de validez (ausencia de error, fuerza, dolo) y de existencia (objeto lícito, solemnidad, acuerdo de voluntades) (8), constituye una obligación ética que no se agota en el diligenciamiento y firma de un documento formal. En este sentido, se debe promover un proceso continuo de CI entre el equipo de investigadores y la comunidad, el cual permite una comunicación gradual desde las fases previas al inicio de un cronograma de investigación, durante la implementación y tras su culminación. Un proceso dinámico de intercambio de información puede promover la confianza entre investigadores y voluntarios, favorecer la compresión de aspectos relevantes de un estudio, así como estimular la participación informada de la comunidad (9).

En los casos de personas en incapacidad de otorgar su consentimiento, bien sea porque carecen de la capacidad jurídica o la competencia médica (menores de 18 años, discapacidad funcional cognitiva), se debe recurrir a la figura de la toma de decisiones por sustitución, en la cual un represéntate reconocido por la ley, puede diligenciar el consentimiento informado, siempre y cuando se cumplan los criterios anteriormente expuestos que justifiquen la investigación en personas en condición de vulnerabilidad.

En las investigaciones que requieren la participación de personas menores de 18 años cabe recordar que, desde el punto de vista normativo en Colombia, en el rango de edades comprendidas entre 0 y hasta antes de 14 años (infantes e impúberes) el CI lo otorgan los representantes legales, si bien los niños, niñas y adolescentes (NNA) deben ser incluidos en el proceso de toma de decisiones conforme al desarrollo neurocognitivo y psicológico individual, mediante un proceso de asentimiento informado, el cual constituye una obligación ética y jurídica en el ámbito de la investigación, si bien no reviste un carácter vinculante en el ámbito asistencial. En estos escenarios debe prevalecer el interés superior del NNA sobre los intereses de cualquier otro actor en la sociedad (10).

En el rango entre 14 y antes de 18 años (menores adultos) se debe obtener consentimiento informado del paciente y de su representante legal (consentimiento complementado), si bien prevalece la voluntad del adolescente en los casos relativos al ejercicio de derechos personales o personalísimos (10). En otras jurisdicciones, la edad a partir de la cual se reconoce capacidad para la toma de decisiones varía ampliamente (Holanda: 12 años; Dinamarca: 15 años; EEUU: 18 años) (11), si bien se sugiere tal reconocimiento a partir de los 12 años de edad mediante un proceso dual de CI con los representantes legales del NNA.

Un tema recurrente de discusión apropósito de la inclusión de niños y niñas en proyectos de investigación es el rango de edad a partir de cual se debe solicitar asentimiento informado, así como los instrumentos que se deben utilizar para evaluar la competencia para tal asentimiento. En el marco normativo colombiano, el artículo 25 de la Resolución 008430 de 1993 es explícito al establecer que, para la investigación en NNA y diversidad funcional cognitiva, la obtención del CI de los representantes legales es de total obligatoriedad y además debe contar con una evaluación por parte de personal de salud (neurólogo, psiquiatra o psicólogo) capacitado para determinar las habilidades funcionales necesarias para la toma de decisiones.

Algunos autores proponen la inclusión progresiva de los NNA en el proceso de toma de decisiones en investigación de acuerdo a tres a criterios: desarrollo neurocognitivo y psicológico, capacidades de comunicación y características del estudio. Los NNA sin capacidades para decidir ni comunicar de forma coherente sus preferencias, solo pueden ser incluidos en proyectos de investigación con una proporción favorable de riesgo beneficio, mediante el CI otorgado por sus representantes, siempre y cuando el protocolo respete el interés superior de los NNA, quienes deben ser incluidos en la explicación sobre las particularidades del protocolo de acuerdo a su grado de madurez neurocognitiva. Si el proyecto de investigación no ofrece beneficios potenciales para el participante, el umbral de riesgo debe ser mínimo o menor al mínimo; si el proyecto ofrece beneficios potenciales al participante, el umbral de riesgo puede ser mayor al mínimo, pero su evaluación particular debe ser verificada por los investigadores y el comité de ética en investigación.

En NNA con capacidad para decidir y comunicar de forma coherente sus preferencias, además de incluirlos en la explicación sobre las condiciones del estudio, se debe consultar su voluntad. La negativa de los NNA a participar en una investigación se debe respetar independientemente del CI otorgado por sus sustitutos. Su asentimiento está condicionado por el consentimiento de sus representantes, las características del estudio y el interés superior del paciente.

En medio de la controversia a propósito de la edad a partir de la cual se debe solicitar asentimiento en investigación, algunos autores (12) sugieren establecer un rango de edad escolar (entre 5 y 7 años) asociado a un proceso personalizado de evaluación de la competencia para participar en el proceso de toma de decisiones, el cual contempla la posibilidad de que niños por debajo de dicho rango puedan participar en el proceso. Estos autores proponen criterios de personalización para el asentimiento en niños en edad escolar: la complejidad del estudio, las experiencias previas del niño con respecto a su condición actual y otros factores que puedan influenciar su habilidad para asentir. La evaluación de tal habilidad se debe realizar de forma interdisciplinaria a través de instrumentos validados, de los cuales la entrevista semi-estructurada MacArthur, específica para investigación (MacArthur Competence Assessment Tool for Clinical Research - MacCAT-CR), ha demostrado un buen perfil de sensibilidad y especificidad.

*Recomendaciones clave*:

* Los requisitos éticos para la investigación son: valor social de la investigación, validez científica del estudio, selección equitativa de los participantes, relación favorable entre riesgos y beneficios, consentimiento informado, respeto por los derechos de los participantes, investigación participativa basada en la comunidad.
* La investigación en poblaciones en condiciones de vulnerabilidad sólo se justifica si la investigación beneficia tal comunidad.
* Existen tres elementos que son de capital importancia para la investigación en nuestros países: priorización de las líneas de investigación, construcción de capacidad local en investigación y la superación de un modelo de investigación extractiva hacia un modelo de investigación basado en la comunidad.
* Es importante recordar que el CI no es solo un documento de trámite; constituye un proceso gradual de intercambio de información cuyo objetivo, en el contexto de la investigación, es promover la participación informada de los voluntarios, quienes deben comprender las particularidades de un protocolo experimental, la diferencia entre un ensayo clínico y una terapia comprobada, así como sus derechos y deberes en el curso de la investigación
* En el caso de niños, niñas y adolescentes se sugiere establecer un rango de edad escolar (entre 5 y 7 años) asociado a un proceso personalizado de evaluación de la competencia para participar en el proceso de toma de decisiones, el cual contempla la posibilidad de que niños por debajo de dicho rango puedan participar en el proceso.
* El asentimiento en niños en edad escolar debe contemplar factores como: la complejidad del estudio, las experiencias previas del niño con respecto a su condición actual y otros factores que puedan influenciar su habilidad para asentir.

**6. Bibliografía.**

1. Simón P. Cómo incorporar los principios de la ética para llevar a cabo una práctica clínica y una atención humanizada, 2013.

2. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, 2013.

3. Emanuel EJ, Grady C, Crouch R, Lie F, Miller G y Wendler D. (Eds.). The Oxford textbook of clinical research ethics. Oxford, UK: Oxford University Press, 2008.

4. Emanuel E. ¿Qué hace que la investigación clínica sea ética? Siete requisitos éticos. En: Pellegrini A. y Macklin R. Investigación en sujetos humanos: experiencia internacional. Santiago: Organización Panamericana de la Salud, 1999, 33-46.

5. London AJ. Responsiveness to Host Community Health Needs. En Ezekiel J, Grady C, Robert A. Crouch (Eds). The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics. New York: Oxford University Press, 2008, pp. 737-738.

6. Pinto B, et al. Bioética y la brecha 10/90. Revista Redbioética/UNESCO, 2014, Año 5, 2 (10): 81-93.

7. Simonsen S. Acceptable Risk in Biomedical Research. European Perspectives. Netherlands: Springer Science+Business Media B.V., 2012.

8. Vázquez AR, Ramírez EJ, Vázquez JA, Cota F y Gutiérrez JA. Consentimiento informado. ¿Requisito legal o ético? Cirujano General. 2017; 39(3): 175-182.

9. Vallely et al. How informed is consent in vulnerable populations? Experience using a continuous consent process during the MDP301 vaginal microbicide trial in Mwanza, Tanzania. BMC Medical Ethics. 2010; 11(10): 1-11.

10. Pinto B y Gulfo R. Asentimiento y consentimiento informado en pediatría: aspectos bioéticos y jurídicos en el contexto colombiano. Revista Colombiana de Bioética. 2013; 8(1): 144-165.

11. Hein IM, et al. Informed consent instead of assent is appropriate in children from the age of twelve: Policy implications of new findings on children’s competence to consent to clinical research. BMC Medical Ethics. 2015; 16(76): 1-7

12. Waligora M, Dranseika V y Piasecki J. Child’s assent in research: Age threshold or personalisation? BMC Medical Ethics. 2014; 15(44): 1-7.